WIRKUNG VON AMANTADIN AUF EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE STÖRUNGEN NACH NEUROLEPTIKA

Margot Fußmann - Hegewald

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0006

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

WIRKUNG VON AMANTADIN AUF EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE STÖRUNGEN NACH NEUROLEPTIKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margot Fußmann-Hegewald
aus
Weilheim

München 1974

1. Berichterstatter:	Prof.Dr.N. Matussek
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Tag der Promotion:	28.1.1975

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. Dr. N. Matussek danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die gegebenen Anregungen.

Herrn Dr. E. Rüther gilt mein Dank für den jederzeit gewährten Beistand, die wertvollen Ratschläge und die Unterstützung, die mir bei der Ausführung dieser Arbeit zuteil wurde.

Der Firma Merz & Co., Frankfurt, möchte ich für die Bereitstellung des Untersuchungspräparates 1-Adamantyl-aminsulfat (PK Merz^{R}) danken.

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden durchgeführt an der Psychiatrischen Klinik der Universität München von März bis September 1972.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

A. EINLEITUNG

I. Pathophysiologie des Parkinsonoids nach Neuroleptika 1

1. Syndromatologie der extrapyramidal-motorischen Störungen nach Neuroleptika 1

2. Pathophysiologie der extrapyramidal-motorischen Störungen nach Neuroleptika 3

3. Pharmakologische Wirkung der Neuroleptika auf dopaminerge Strukturen 4

II. Wirkungsweise von Amantadin 5

B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT 8

C. MATERIAL UND METHODEN

I. Auswahl der Patienten 10

II. Versuchsaufbau 12

1. Untersuchungsprogramm und Dosierungsschema 12

2. Untersuchungsbogen 13

3. Prüfungsarten 15

4. Prüfungskriterien 16

5. Auswertung 16

Seite

D. ERGEBNISSE

I. Wirkung von Amantadin auf die einzelnen Syndrome 18

1. Parkinsonoid 18

1. 1. Akinese:

Bradykinesie der Hände 18

Haltung 18

Mitschwingen der oberen Extremität 18

Gang 19

Facies 19

1. 2. Rigor:

Orbicularis Oris Reflex 19

Rigidität (nach WEBSTER) 20

Armfall 20

Rigor im Schultergelenk 20

Rigor im Ellbogengelenk 20

Rigor im Handgelenk 20

Rigor der Nackenmuskulatur 21

Beinpendelbewegung 21

Zahnradphänomen 21

Experimentelle Prüfung: Schrifttest 22

1. 3. Tremor:

Tremor (nach WEBSTER) 22

Ruhetremor 22

Haltungstremor 22

Experimentelle Prüfung:Tremormetrie 23

1. 4. Seborrhoe 23

1. 5. Sprache 24

1. 6. Selbständigkeit 24

1. 7. Zusammenfassung der Wirkung von Amantadin auf die Symptome des Parkinsonoids 24

Seite

1. 8. Parkinsonoid mit perakutem Beginn (Infusionsbehandlung) 26

2. Akathisie 27

3. Spätdyskinesien 28

4. Frühdyskinesien (Infusionsbehandlung) 28

II. Psychiatrische Beurteilung 29

III. Abgebrochene Behandlungen 29

IV. Nebenwirkungen 30

V. Besonderheiten im Verlauf der Untersuchung 32

E. DISKUSSION 35

F. ZUSAMMENFASSUNG 43

G. LITERATURVERZEICHNIS 45

H. ANHANG 51

A. E I N L E I T U N G

I. PATHOPHYSIOLOGIE DES PARKINSONOIDS NACH NEUROLEPTIKA

1. Syndromatologie der extrapyramidal-motorischen Störungen nach Neuroleptika

Die im Rahmen einer neuroleptischen Behandlung auftretenden motorischen Erkrankungen werden als Störungen der extrapyramidalen Motorik aufgefaßt (12). Man unterscheidet nach Phänomenologie und Verlauf drei Gruppen der extrapyramidal-motorischen Störungen nach Neuroleptika:

Frühdyskinesie
Am Beginn einer Neuroleptika-Therapie bei plötzlicher Dosissteigerung treten anfallsweise krampfartig aussehende Bewegungsanomalien, meist im Kopf-, Hals- und Armbereich auf. Es sind dystone Bewegungen in Form von unkoordinierten, spastischen Bewegungen der Zunge, der Schlundmuskeln, der Halsmuskeln, der Augenmuskeln oder der Muskeln des Stammes und gelegentlich auch der Arme. Man nennt dieses Syndrom Frühdyskinesie oder Zungenschlundsyndrom (12, 13).

Parkinsonoid
Zeitlich später, nach einigen Tagen der Neuroleptika-Behandlung tritt ein Syndrom auf, das als Pseudoparkinsonismus oder Parkinsonoid bezeichnet wird. Es ist gekennzeichnet durch die klassische Trias des M. Parkinson: Akinese, Rigor und Tremor (17). Akinese bedeutet eine Verlangsamung der Bewegungen, eine Verminderung der Spontanmotilität

und eine Schwäche, ein willkürlich intendiertes Bewegungsmuster in die Bewegung selbst umzusetzen. Zu diesen Symptomen gehört die Oligo- oder Amimie. Dabei beobachtet man im Gesichtsausdruck eine auffällige Starrheit und spärliche Spontanbewegungen der mimischen Muskulatur. Als Rigor bezeichnet man eine Starre in den Muskeln, die als wächserner Widerstand bei passiver Bewegung imponiert. Der passiven Dehnung des Muskels wird ein ruckartig auftretender Muskelwiderstand entgegengesetzt. Dieser wird als Zahnradphänomen bezeichnet. Akinese und Rigor können unabhängig auftreten, wobei zu beachten ist, daß ein vorhandener Rigor die Akinese vortäuschen kann. Das dritte Symptom, der Tremor, ist meist nicht stark ausgeprägt. Es handelt sich um einen klein- bis mittelschlägigen Tremor, der in den oberen Extremitäten beginnt und auch an den unteren Extremitäten zu finden ist. Es ist ein Haltungs- und Ruhetremor. Intentionstremor wird nicht beobachtet (12, 13, 18, 25).
Vor Ausbildung eines solchen klinisch auffälligen Bildes sind subklinische Störungen der Feinkoordination und der Motorik zu finden. Diese werden manifest bei experimentellen Aufgaben, wie z.B. beim Handschrifttest nach H. J. HAASE (24). Gelegentlich berichten Patienten, ohne klinisch auffällig zu sein, davon, daß sie in ihren Bewegungen sich eingeengt fühlen. Die Bewegungen gelingen nicht mehr so schnell, die Patienten fühlen sich verlangsamt, sie empfinden ihre Muskeln wie zäh und eingefroren.
In Kombination mit den oben genannten Symptomen oder isoliert kann eine Getriebenheit auftreten, die wir als Akathisie bezeichnen (30). Es ist dem Patienten dabei kaum möglich, eine kürzere Zeit auf dem Stuhl sitzen zu bleiben oder im Bett zu liegen. Er empfindet eine innere Unruhe, die ihn ständig in motori-

scher Bewegung hält. Häufig damit kombiniert ist die Tasikinesie, bei der der Patient sich unruhig trippelnd auf der Stelle bewegt (12, 13).

Spätdyskinesie
Das dritte abgrenzbare Syndrom ist ein hyperkinetisch-dyskinetisches Syndrom. Vorherrschend sind dyskinetische Bewegungen mit stereotypen, rhytmischen, unwillkürlichen und koordinierten Bewegungen. Zum Teil sind sie choreiform. Die Symptome sind ausgeprägt im Zungen-, Schlund- und Mundbereich. Im Gegensatz zur Frühdyskinesie treten diese Symptome erst nach längerer Neuroleptika-Gabe auf, manchmal erst nach Dosisreduzierung oder Absetzen einer langzeitigen Neuroleptika-Gabe (2, 7, 15, 26, 27).

2. Pathophysiologie der extrapyramidal-motorischen Störungen nach Neuroleptika

Physiologie- Biochemie:
Die Kenntnis über die Pathophysiologie der extrapyramidalen Motorik stammt zum großen Teil aus der Erforschung des M. Parkinson (5). Anatomisch-physiologisch ist die wechselseitige Verbindung des Nucleus niger mit dem striären System (Nucleus caudatus und Putamen) von Bedeutung. Die Verbindung Nucleus niger zum striären System ist dopaminerg (1), die gegenläufige Verbindung ist cholinerg. Dieser Neuronenkreis scheint für Rigor und Akinese verantwortlich zu sein (36). Eine zentrale Stellung nimmt der Nucleus caudatus ein (10, 11, 36).
Histochemische und biochemische Studien haben dopaminerge Neurone von der Substantia niger zum Nucleus caudatus und Putamen verlaufend gezeigt (1)

Eine elektrische Stimulierung des nigrostriären Systems bewirkt eine Freisetzung von Dopamin aus dem Nucleus caudatus (43). Diese Freisetzung erfolgt auch spontan und kann durch Drogen, z. B. Amphetamin, stimuliert werden (9). Im Nucleus caudatus kann Dopamin auf die Neuronenaktivität hemmend und fördernd wirken (10, 11). Für die Funktion des Nucleus caudatus entscheidend ist eine Balance zwischen cholinergem und dopaminergem System. Möglicherweise ergibt sich ein Parkinsonoid bei Störung des einen oder anderen Systems. Nach Störung des nigrostriären, dopaminergen Systems wird nicht nur ein Ausfall der Funktion beobachtet. Es entwickelt sich zusätzlich eine postsynaptische Hypersensibilität mit einer überschießenden Reaktion auf geringe Dopaminmengen (40). Von hier aus ist es möglich, hyperkinetische Syndrome (Spätdyskinesie) nach längerer Neuroleptika-Gabe mit dieser Sensibilitätserscheinung in Zusammenhang zu bringen (29). Eine pathophysiologische Deutung der Frühdyskinesie ist nicht bekannt.

3. Pharmakologische Wirkung der Neuroleptika auf dopaminerge Strukturen

Phenothiazine und Butyrophenone haben eine durch Röntgenstrukturanalyse festgestellte ähnliche Struktur wie Dopamin. Die Ähnlichkeit der Struktur mit Dopamin korreliert positiv mit der antipsychotischen Potenz (28). Beide Neuroleptikatypen blockieren dopaminerge Rezeptoren kompetitiv (41). Gleichzeitig wird eine Stimulierung des Dopamin-Stoffwechsels beobachtet. Diese dopaminerge Stimulierung durch Chlorpromazin wird hauptsächlich im Striatum beobachtet (34). Die Stimulierung des Dopamin-Stoffwechsels durch Chlorpromazin findet

nur bei intaktem nigrostriärem dopaminergem System statt (35).
Durch iontophoretische Studien am Einzelneuron des Striatum wurde eine doppelte Rolle des Dopamin nach Chlorpromazin festgestellt. Kurze Zeit nach Chlorpromazin-Gaben bewirkt Dopamin eine Hemmung einzelner Neuronenaktivitäten. Danach bewirkt Dopamin eine Stimulierung der Neuronenaktivität. Ebenfalls durch iontophoretische Akutexperimente konnte COOLS (10, 11) nachweisen, daß Neuroleptika stereotype Bewegungen blockieren können, die durch dopaminerge Stimulierung hervorgerufen wurden. Die pharmakologische Interpretation der nach Neuroleptika auftretenden extrapyramidal-motorischen Störungen am Menschen sind durch die angegebenen Experimente möglich, jedoch noch hypothetisch. Dystone und hypermotorische Bewegungsstörungen können durch Hypersensibilisierung und Steigerung des Dopamin-Stoffwechsels im striären System interpretiert werden (29). Akinese und Rigor sind als Blockierung des dopaminergen striären Systems durch Neuroleptika aufzufassen (41). Hierdurch wird die Analogie zwischen Parkinsonoid und Morbus Parkinson im neurophysiologischen und biochemischen Bereich deutlich. Unterstrichen wird diese Analogie noch durch die therapeutische Wirksamkeit von Dopa-Infusionen beim Parkinsonoid (6, 8). Dopa ist das Mittel der Wahl beim Morbus Parkinson.

II. WIRKUNGSWEISE VON AMANTADIN

Bei einer Zufallsbeobachtung fand SCHWAB (37, 38), daß Amantadin eine bessernde Wirkung auf Akinese

und Rigor und gering auch auf den Tremor beim Morbus Parkinson besitzt. Diese Befunde konnten nachträglich in verschiedenen Arbeiten und Untersuchungen bestätigt werden (14, 19, 20, 44). Anschließende biochemische Untersuchungen zeigten, daß der Wirkungsmodus von Amantadin auf eine Interaktion des Amantadins mit dopaminergen Neuronen im Zentralnervensystem zusammenhängt (3, 4, 23, 43). Amantadin ist ein Amin mit einem symmetrischen Kern aus zehn Kohlenstoffatomen (s. Abb. 1). Es liegt als Hydrochlorid (Symmetrel^{R}) oder als Sulfat (PK Merz^{R}) im Handel vor (Toxikologie und Pharmakologie siehe Lit. 42). Beim Tier bewirkt es eine Erhöhung der lokomotorischen Aktivität und hebt die Katalepsie nach Neuroleptika auf (31, 46).

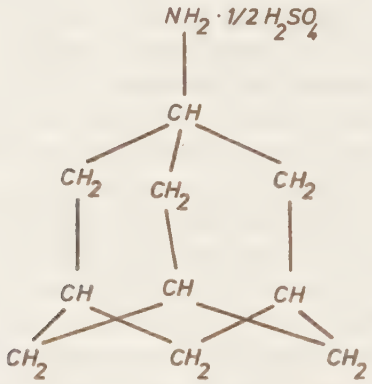

Abb. 1 Strukturformel von 1-Adamantyl-aminsulfat

Für die biochemische Wirkung von Amantadin wurden vier Möglichkeiten nachgewiesen:

1. Dopamin wird durch Amantadin freigesetzt (23)
2. Der Dopamin-Stoffwechsel wird stimuliert (3,4)

3. Es kommt zu einer direkten Rezeptorstimulierung (31).
4. Die Wiederaufnahme von Dopamin in die praesynaptische Endigung wird blockiert. Somit steht vermehrt Dopamin am Rezeptor zur Verfügung (36).

Mit diesen Eigenschaften scheint Amantadin eine geeignete Substanz zu sein, die störenden Nebenwirkungen der extrapyramidalen Motorik nach Neuroleptika günstig zu beeinflussen. Hypothetisch ist anzunehmen, daß Amantadin den funktionellen Dopaminmangel im Striatum nach Neuroleptika aufhebt und die klinische Symptomatik des Parkinsonoids bessert. Dies ist besonders von Interesse, da Amantadin eine von den bisher gebräuchlichen Antiparkinson-Mitteln abweichende Substanz ist. Eine Untersuchung über die Wirkung von Amantadin auf extrapyramidal-motorische Störungen nach Neuroleptika am Menschen wurde bis zum Untersuchungsbeginn nicht veröffentlicht. Es lag nur ein Vorschlag von ZEITLER (46) vor, die Wirkung von Amantadin auch beim Parkinsonoid zu prüfen.

B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Erfahrungsgemäß treten im Rahmen einer Neuroleptika-Therapie extrapyramidal-motorische Störungen auf (12). Im Tierexperiment zeigte sich, daß die Katalepsie nach Neuroleptika, der beim Menschen das Parkinsonoid entspricht, durch Amantadin aufgehoben wurde (31). Aus diesem Grunde sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob sich ein ähnlicher Effekt auch bei Patienten einstellt, die durch Neuroleptika-Gabe hervorgerufene extrapyramidal-motorische Störungen aufweisen.
Dazu war es nötig, einen Untersuchungsbogen auszuarbeiten, welcher die extrapyramidal-motorischen Störungen detailliert erfaßt. Es sollten auch enthalten sein: Vegetative, gastrointestinale, cardiovasculäre und neurologische Befunde, um evtl. auftretende Nebenwirkungen zu registrieren. Ebenso sollte dieser Fragebogen ein Dosierungsschema, Prämedikation und Psychopathologie berücksichtigen. Zur Beurteilung der extrapyramidal-motorischen Erscheinungen mußten Prüfungskriterien aufgestellt werden. Zur experimentellen Prüfung einzelner Symptome war es notwendig, die entsprechenden Methoden auszuwählen.

Ziel der Arbeit war es, in einer offenen "Pilot-" Studie die Wirkung von Amantadin auf extrapyramidal-motorische Störungen nach Neuroleptika zu bestimmen. Es ergaben sich folgende Fragen:

1. Ist die Behandlung der extrapyramidal-motorischen Störungen mit Amantadin erfolgversprechend.

2. Gibt es Symptome des Parkinsonoids, die Amantadin bevorzugt bessert.
3. Treten Nebenerscheinungen nach Amantadin auf.
4. Wird von Amantadin die psychotische Symptomatik verändert.

C. MATERIAL UND METHODEN

I. AUSWAHL DER PATIENTEN

Untersucht wurden stationäre Patienten der psychiatrischen Klinik der Universität München im März bis September 1972. Folgende Kriterien gelten für die Patientenauswahl:

1. Einstellung auf mittlere bzw. hohe Dosis eines Neuroleptikums
2. Ausschluß eines Morbus Parkinson.

Die Zusammensetzung des Krankengutes ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tab. 1: Diagnose und Geschlecht der Patienten

Diagnose	Anzahl der Fälle	Anzahl männl. Pat.	Anzahl weibl. Pat.
Psychose mit vorwiegend paranoider Symptomatik	9	3	6
Paranoid-halluzinatorische Psychose	6	6	-
Katatonie	2	-	2
Manie	1	-	1
Agitierte Depression	1	-	1
Defektschizophrenie	1	-	1

Das Alter der Patienten lag mit Ausnahme von vier Patienten unter 45 Jahren (Tab. 2)

Tab. 2: Altersverteilung der Patienten

Alter	Anzahl der Fälle
15 - 20 Jahre	3
21 - 25 "	3
26 - 30 "	5
31 - 35 "	3
36 - 40 "	2
41 - 45 "	-
46 - 50 "	2
51 - 55 "	-
56 - 60 "	2

Fünf verschiedene Neuroleptika (Lyogen in zwei Darreichungsformen) wurden verwandt. Die Hälfte der Patienten bekamen zwei verschiedene Neuroleptika gleichzeitig, die andere Hälfte nur ein Neuroleptikum. Tabelle 3 zeigt Art und Dosierung der Neuroleptika von den Patienten, die über die gesamte Untersuchungsdauer beobachtet wurden. Bevorzugt in die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten ohne vorherige Gabe eines Antiparkinsonmittels. In einigen Fällen wurde jedoch das vorher verabreichte Biperiden (Akineton^{R}) abgesetzt. Nach Absetzen trat nicht in jedem Fall ein Parkinsonoid auf. Es wurden nur Patienten, die extrapyramidal-motorische Strungen aufwiesen, mit Amantadin behandelt. Zwang das Befinden des Patienten zur Dosisänderung der Neuroleptika, wurde die Untersuchung abgebrochen. Patienten unter einem Depotneuroleptikum wurden erst nach der dritten Injektion in die Untersuchung aufgenommen.

Tab. 3: Verwendete Neuroleptika mit Angabe der Dosis in mg.

Neuroleptikum	Anzahl der Fälle	Niedrigste Dosierung pro die	Höchste Dosierung pro die	Mittelwert pro die
Haloperidol	12	4.5	15	8.4
Neurocil	3	20	60	37
Lyogen Depot *	5	25	25	25
Lyogen forte	2	4.25	12.5	8.4
Taxilan	3	250	300	283.3
Fluanxol **	1	40	40	40

Der Mittelwert ist bezogen auf die Anzahl der Fälle
* wurde alle 14 Tage verabreicht
** wurde alle 8 Tage verabreicht.

II. VERSUCHSAUFBAU

1. Untersuchungsprogramm und Dosierungsschema:

Die Neuroleptika-Dosis durfte während der gesamten Zeit des Versuchs nicht geändert werden. Das Programm sah mindestens zwei Tests vor der Amantadinbehandlung vor, wobei der Schweregrad der extrapyramidal-motorischen Erscheinungen in beiden Untersuchungen gleich sein mußte. Dazu wurden die Patienten mehrere Tage, in manchen Fällen auch bis zu zwei Wochen, überprüft.
Bei ungestörtem Untersuchungsablauf bekamen die Patienten:
An 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 100 mg, anschließend wurde getestet,

dann 4 Tage je 200 mg, es folgte wieder ein Test, an den darauffolgenden 4 - 8 Tagen und mehr je 300 mg bis zu 600 mg Amantadin, wobei in der Regel nach den ersten 4 Tagen getestet wurde, anschließend in mehrtägigem Abstand.
Dies traf für den Regelfall zu.
In einzelnen Fällen wurde je nach Schweregrad des Parkinsonoids individuell gleich höher dosiert mit 200 bis 300 mg/die Amantadin. Traten akute, stark ausgeprägte extrapyramidal-motorische Störungen auf, wurde die Amantadin-Therapie ohne vorhergehenden detaillierten Test mit Infusionen begonnen und die Patienten anschließend,soweit nötig und möglich, in das Versuchsprogramm übernommen.
Dosierung, Dauer der Therapie und die maximale Tagesdosis von Amantadin gehen aus Tabelle 4 hervor.

2. Untersuchungsbogen (siehe Anhang S. 61)

Der Untersuchungsbogen umfaßt fünf Seiten. Er ist so ausgearbeitet, daß pro Patient für die Dauer des Versuchs ein Untersuchungsbogen angelegt wurde. Auf der ersten Seite findet man neben den persönlichen Angaben wie Name, Alter, Beruf, Gewicht und Körpergröße einen tabellarischen Versuchsplan mit Datum, Versuchstag, verabreichte Dosis an Neuroleptika und Amantadin sowie einen Testplan. Die nächste Seite des Untersuchungsbogens umfaßt allgemeine und spezielle Anamnese. Letztere ist untergliedert in Psychopathologie und Parkinsonoid. Anschließend ist die medikamentöse Behandlung bis dato aufgezeichnet. Hierbei ist die bisherige Therapie mit Neuroleptika

Tab. 4: Dosierung, Dauer der Therapie und maximale Tagesdosis von Amantadin

Fall	Amantadin Tagesdos. in mg	Anz.d.Tage d.Therapie f.d.einzelne Dosis		max. Tagesdosis in mg
1	100 200 300	2 2 9	13	300
2	100 200 300	2 4 10	16	300
3	200 300	2 10	12	300
4	100 200 300 400 500	4 4 4 4 4	20	500
5	100 200 300	2 4 8	14	300
6	100 200 300 400 500 600	2 2 3 4 4 11	26	600
7	100 200 300	4 4 4	12	300
8	100 200 300	2 4 4	10	300
9	100 200 300	2 4 8	14	300
10	200 300 400	4 4 4	12	400
11	200 300	1 12	13	300
12	100 200 300 400 500	2 4 4 4 9	23	500
13	100 200 300	2 4 7	13	300
14	200	5	5	200
15	300 400	4 2	6	400
16	100 200 300	2 2 14	18	300
17	200 400	3 4	7	400
18	200 300 400	2 4 4	10	400
19	100 200 300 400	2 4 5 6	17	400
20	100 200 300	2 4 11	17	300

Die nach der Klammer stehende Zahl in der Spalte 3 gibt die Gesamtdauer der Therapie mit Amantadin für den jeweiligen Fall an

und Antiparkinson-Mitteln berücksichtigt, ebenso wie die Medikamente, die zur Zeit des Versuchs noch zusätzlich verabreicht wurden.
Der Untersuchungsgang beinhaltet den neurologischen Befund. Es folgt die detaillierte Analyse einzelner Befunde des Parkinsonoids sowie die "WEBSTER Rating Scale" zur Kontrolle. Zum Schluß schließen sich die experimentellen Prüfungen an.
Außer Fragen nach vegetativen Befunden wurden subjektive Beschwerden nicht in den Untersuchungsbogen aufgenommen, da die Patienten unter Neuroleptika standen und eine genaue Beurteilung nicht gewährleistet war.
Zur Erfassung der psychischen Situation der Patienten wurde am Anfang des Versuchs, d. h. vor der Therapie mit Amantadin und am Ende des Tests jeweils ein AMP-Bogen ausgefüllt.

3. Prüfungsarten

Bei jedem Test wurden in den oben erwähnten Untersuchungsbogen eingetragen:
Vegetative, gastrointestinale, cardiovaskulare und neurologische Befunde. Einzelheiten siehe Anhang (S. 63).
Die speziellen Untersuchungen bezüglich des Parkinsonoids wurden ausgeführt anhand der EPS-Skala nach SIMPSON (39) und MATTKE (33). Dabei wird geprüft der Rigor des Schulter-, Ellbogen- und Handgelenks, der Rigor der Nackenmuskulatur, Armfall und Beinpendelbewegung. Außerdem wurde zur Beurteilung des Parkinsonoids noch die "WEBSTER Rating Scale" (45) verwendet. Der Tremor in Form von Haltungs-, Ruhe- und In-

tentionstremor wurde ebenfalls bestimmt.

An experimentellen Prüfungen wurde ausgeführt:

a) Der Handschrifttest nach H. J. HAASE (24), wobei der Patient jedes mal unter gleichen Bedingungen (wie gleicher Platz, gleicher Stift, gleiches Papier) einen Vierzeiler dreimal hintereinander in einem Planquadrat niederzuschreiben hatte.

b) Die Messung des Haltungstremors mittels eines Tremormeters in zwei Versuchen (siehe Anhang S. 51)

4. Prüfungskriterien

Alle Parameter wurden in einer Vierpunkteskala in aufsteigender Reihenfolge von 0 - 3 gewertet. Waren die Schweregrade nicht eindeutig an Hand der vorgegebenen Kriterien zu beurteilen, so wurden auch Zwischenwerte verwendet.

Es galten:	0	=	nicht vorhanden
	1	=	gering "
	2	=	mittel "
	3	=	stark "

Einzelheiten für die verschiedenen Prüfungsarten siehe Anhang S. 53.

5. Auswertung

Der Mittelwert der Symptomausprägung vor und nach Amantadin wurde errechnet. Die Standardabweichung der Mittelwerte errechnete sich aus der Formel

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Weiterhin wurde die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert bei jedem Patienten und jedem Symptom gebildet. Diese Differenz, soweit sie positiv ist, entspricht einer Besserung des Symptoms.

Zur Berechnung der Signifikanz fand der "WILLCOXON-Test" für Paardifferenzen Anwendung.

Die Bewertung der experimentellen Prüfung zur Tremormessung für beide Versuchsanordnungen siehe Anhang S. 53.

D. E R G E B N I S S E

I. WIRKUNG VON AMANTADIN AUF DIE EINZELNEN SYNDROME

1. Parkinsonoid

Wirkung auf die einzelnen Symptome:

1. 1. Akinese

Das Symptom Akinese wurde durch fünf Einzeluntersuchungen getestet:

Bradykinesie der Hände

Von 15 Patienten mit einer Bradykinesie der Hände besserten sich unter Amantadin 10 Patienten (Tab. 5). Die Besserung setzte in der Hälfte der Fälle erst bei einer Dosissteigerung auf 300 mg/die und höher ein. Die Wirkung war unabhängig vom Anfangswert. Eine Gabe von Amantadin bei gleichbleibend hoher Dosierung über längere Zeit brachte keine weitere Besserung des Symptoms.

Haltung

Von 15 Patienten mit einer gebundenen Haltung besserten sich 10 Patienten (Tab. 5). Die Wirkung setzte in der knappen Hälfte der Fälle erst bei der Dosissteigerung auf 300 mg/die und höher ein und war unabhängig vom Anfangsschweregrad. Es ergab sich kein weiterer positiver Effekt bei gleichbleibend hoher Dosierung über längere Zeit.

Mitschwingen der oberen Extremität

Bei 16 Patienten war das Mitschwingen der oberen Extremität vermindert (Tab. 5). Bei 8 Patienten zeigte sich eine Besserung des Symptoms. Sie

setzte unabhängig vom Anfangsschweregrad bei einer Dosis von 300 mg/die und höher ein. Bei diesem Symptom tritt eine weitere Besserung bei gleichbleibender Dosierung von 300 mg/die über längere Zeit auf.

Gang
Von 10 Patienten mit einer Beeinträchtigung des Ganges besserten sich 7 Patienten (Tab. 5). Die Besserung setzte in 6 Fällen erst bei der Dosissteigerung auf 300 mg/die und höher ein und war unabhängig vom Anfangsschweregrad. Es ergab sich kein weiterer positiver Effekt bei gleichbleibend hoher Dosierung über längere Zeit.

Facies
Von 16 Patienten mit einer Hypo- bis Amimie besserten sich 12 (Tab. 5). In der Hälfte der Fälle trat die Remission bei 300 mg/die und höher ein. Die Wirkung trat unabhängig vom Anfangswert bei Dosissteigerung auf. In 2 Fällen kam es bei gleichbleibender Dosierung über längere Zeit zu einer weiteren Besserung.

Die Besserung konnte bei allen beschriebenen Symptomen statistisch gesichert werden ($p < 0.005$).

1. 2. Rigor
Das Symptom Rigor wurde in 10 Einzeluntersuchungen getestet.

Orbicularis Oris Reflex
Von 13 Patienten mit einem Orbicularis Oris

Reflex besserten sich nur 3 (Tab. 5)

Rigidität (nach WEBSTER)
Von 12 Patienten mit einem Rigor nach WEBSTER besserten sich 9 Patienten (Tab. 5). Bei 7 der Patienten trat die Wirkung, unabhängig vom Anfangswert, erst bei 300 mg/die und höher ein. In einem Fall war der positive Effekt erst nach 14-tägiger Gabe von 300 mg/die eingetreten. In einem anderen Fall konnte auch nach 11 Tagen bei 300 mg/die keine Wirkung festgestellt werden.

Armfall
Von 4 Patienten mit einer Störung des regelrechten Armfalls besserten sich 2 (Tab. 5). Es ergab sich kein weiterer positiver Effekt bei gleichbleibend hoher Dosierung über längere Zeit.

Rigor im Schultergelenk
Von 10 Patienten mit einem Rigor im Schultergelenk besserten sich 7 (Tab. 5). Die Wirkung setzte unabhängig vom Anfangswert ein.

Rigor im Ellbogengelenk
Von 14 Patienten mit einem Rigor im Ellbogengelenk besserten sich 11 (Tab. 5). In 7 Fällen setzte die Wirkung, unabhängig vom Anfangswert, bei 300 mg/die und höher ein. In 2 Fällen kam es bei gleichbleibender Dosis über längere Zeit zu einer weiteren Besserung, bei 4 anderen Patienten war dies nicht der Fall.

Rigor im Handgelenk
Von 9 Patienten mit einem Rigor im Handgelenk besserten sich 6 geringfüfig (Tab. 5). In 2 Fäl-

len kam es zu Beginn der Behandlung zu einer Verschlechterung des Symptoms, welche sich, bei einer Dosis von 300 mg/die Amantadin über längere Zeit und Neuroleptikareduzierung in einem Fall, nicht besserte.

Rigor der Nackenmuskulatur
Von 11 Patienten mit einem Rigor der Nackenmuskulatur besserten sich 9 (Tab. 5). Beim Rigor der Nackenmuskulatur ist keine Dosisabhängigkeit festzustellen, da nach Dosissteigerung keine weitere Besserung eintrat.

Beinpendelbewegung
Von 13 Patienten mit einer verminderten Beinpendelbewegung besserten sich 10 (Tab. 5). In der Hälfte der Fälle trat die Wirkung, unabhängig vom Anfangswert, nach der Dosissteigerung auf 300 mg/die auf.

Zahnradphänomen
Von 14 Patienten mit einem Zahnradphänomen besserten sich 10 (Tab. 5). Die Wirkung trat unabhängig vom Anfangswert bei Dosissteigerung auf 300 mg/die und höher auf. Nur bei einem Patienten steigerte sich die zu Beginn der Behandlung erzielte leichte Besserung bei Dosissteigerung auf 300 mg/die nicht.

Bei den Symptomen Rigidität nach WEBSTER, Rigor im Schultergelenk, Ellbogengelenk, der Nackenmuskulatur, Beinpendelbewegung und Zahnradphänomen konnte die Besserung unter Amantadin statistisch gesichert werden.

Experimentelle Prüfung: Schrifttest
3 der 20 Patienten, mit denen dieser Test durchgeführt wurde, zeigten schon vor der Amantadintherapie keine Auffälligkeit im Schriftbild. Bei 6 Patienten verbesserte sich das Schriftbild. In allen Fällen mit positiver Wirkung trat diese erst bei einer Dosierung von 300 mg/die und höher ein. In einem Fall konnte die während der Behandlung aufgetretene Verschlechterung auch mit einer Dosis von 300 mg/die nicht wieder aufgehoben werden.

1. 3. Tremor

Das Symptom Tremor wurde in 4 Einzeluntersuchungen getestet.

Tremor (nach WEBSTER)
Einen Tremor nach WEBSTER hatten 13 Patienten. (Tab. 5). Bei 7 Patienten konnte ein positiver Effekt verzeichnet werden, welcher unabhängig von Anfangswert und Dosierung auftrat.

Ruhetremor
Von 9 Patienten mit Ruhetremor besserten sich 4 (Tab. 5). Es kam zu keiner bzw. zu keiner weiteren Besserung bei Dosissteigerung bzw. bei hoher Amantadinapplikation über längere Zeit.

Haltungstremor
12 Patienten wiesen einen Haltungstremor auf (Tab. 5). Eine geringe Besserung konnte bei 8 Patienten festgestellt werden. Es ist keine Dosisabhängigkeit festzustellen, da die Wirkung auch schon bei der Einschleichdosis von 100 mg/die eintrat.

Die Besserung des Symptoms Tremor war nur bei Beurteilung nach WEBSTER statistisch gesichert.

Experimentelle Prüfung: Tremormetrie

Erste Versuchsanordnung:
Bei 16 getesteten Patienten sieht das Resultat wie folgt aus:
2 Patienten haben sich gut gebessert
8 Patienten haben sich gebessert
2 Patienten haben sich gering gebessert
1 Patient blieb unverändert
3 Patienten haben sich verschlechtert

Insgesamt wurde eine Besserung bei 12 Patienten erreicht.

Zweite Versuchsanordnung:
Folgende Resultate von 17 Patienten, mit denen dieser Versuch ausgeführt wurde, ergaben sich:
2 Patienten haben sich sehr gut gebessert
2 Patienten haben sich gut gebessert
6 Patienten haben sich gebessert
3 Patienten haben sich gering gebessert
4 Patienten haben sich verschlechtert

Insgesamt können 13 Patienten als gebessert bezeichnet werden.

1. 4. Seborrhoe

Eine Seborrhoe bestand in 3 Fällen (Tab. 5). Bei einem Patient war eine Restitutio ad Integrum festzustellen, welche bei einer Dosis von 600 mg/die eintrat. Die Besserung insgesamt war nicht signifikant.

1. 5 Sprache

Eine Störung der Sprache wiesen 11 Patienten (Tab. 5) auf. Bei 7 Patienten zeigte sich eine positive Wirkung. In 2 Fällen konnte bei gleichbleibender Dosierung von 300 mg/die über längere Zeit eine Steigerung des positiven Effektes erreicht werden, für 2 andere Patienten traf dies nicht zu.

1. 6. Selbständigkeit

Eine Beeinträchtigung der Selbständigkeit bestand bei 8 Patienten. Bei 3 Patienten konnte eine Remission festgestellt werden (Tab. 5).

1. 7. Zusammenfassung der Wirkung von Amantadin auf die Symptome des Parkinsonoids

Auf die Symptome der Akinese konnte eine signifikante Wirkung von Amantadin bei 40% der Patienten um einen Punkt und mehr der Bewertungsskala festgestellt werden. Allerdings trat erst in der Dosierung über 300 mg/die Besserung ein.
Die Symptome des Rigors waren unterschiedlich beeinflußbar. Eine signifikante Besserung trat nur bei 6 der 10 Symptome ein, ebenfalls bei einer Dosierung ab 300 mg/die und höher. Für alle Symptome lag die Besserung in 40% der Fälle über einem Punkt der Bewertungsskala.
Der Tremor konnte nur sehr gering beeinflußt werden. Die geringe Besserung zeigte sich jedoch schon bei niedriger Dosierung von 100 mg/die Amantadin.
Für alle 3 Symptome des Parkinsonoids lag die Beserung von einem Punkt und mehr der Skalierung bei 36% der Fälle.

Tab. 5: Wirkung von Amantadin auf die in der Untersuchung vorgekommenen Symptome des Parkinsonoids

Symptom	Anzahl der Fälle	Besserungen	nicht gebessert	verschlechtert	Mittlerer Schweregrad				Signifikanz
					Anf.Wert	σ	Endwert	σ	
Bradykinesie der Hände	15	10	4	1	1.63	0.7669	1.03	0.9037	$p<0.005$
Haltung	15	10	4	1	1.40	0.8062	0.60	0.6866	$p<0.005$
Mitschw.d.ob.Extremität	16	8	8	0	2.56	0.7274	1.43	1.5042	$p<0.005$
Gang	10	7	3	0	1.25	0.6770	0.60	0.8097	$p<0.005$
Facies	16	12	3	1	1.75	0.8165	0.97	0.8260	$p<0.005$
Orbicularis Oris Reflex	13	3	9	1	0.69	0.2532	0.61	0.4160	$p>0.1$
Rigidität	12	9	2	1	1.17	0.5365	0.58	0.793	$p<0.01$
Armfall	4	2	2	0	1	0	0.63	0.4787	$p>0.1$
Rigor im Schultergelenk	10	7	2	1	0.80	0.3496	0.35	0.4116	$p<0.025$
Rigor im Ellbogengelenk	14	11	2	1	1.32	0.5041	0.61	0.7119	$p<0.005$
Rigor im Handgelenk	9	6	1	2	1.17	0.559	0.56	0.9825	$p>0.1$
Rigor der Nackenmuskulatur	11	9	0	2	1.14	0.5954	0.50	0.922	$p<0.025$
Beinpendelbewegung	13	10	2	1	1.38	0.6817	0.69	1.128	$p<0.025$
Zahnradphänomen	14	10	3	1	1.18	0.4644	0.68	0.7748	$p<0.005$
Tremor (WEBSTER)	13	-	5	1	0.73	0.4837	0.42	0.4003	$p<0.025$
Ruhetremor	9	4	3	2	0.83	0.6124	0.67	0.433	$p>0.1$
Haltungstremor	12	8	2	2	0.67	0.3257	0.42	0.4687	$p>0.1$
Seborrhoe	3	1	2	0	1	0	0.67	0.5774	$p>0.1$
Sprache	11	7	4	0	1.18	0.56	0.64	0.6519	$p<0.005$
Selbständigkeit	8	3	4	1	1.13	0.3536	0.94	0.7763	$p>0.1$
Akathisie	5	4	1	0	1.80	0.2739	0.70	0.5701	$p<0.01$

In der Spalte Besserungen sind die Fallzahlen wiedergegeben. Der mittlere Schweregrad ist bezogen auf sämtliche Patienten, die dieses Symptom aufwiesen.
σ = Standardabweichung. Die Signifikanz p wurde nach dem WILLCOXON-Test berechnet.

1. 8 Parkinsonoid mit perakutem Beginn (Infusionsbehandlung = I)

Patienten, die ein in kurzem Zeitraum auftretendes Parkinsonoid bekamen und sich dadurch stark beeinträchtigt fühlten, wurden mit Amantadin-Infusionen behandelt. Diese Infusionen enthalten 200 mg Amantadin pro 500 ml physiologische Kochsalzlösung.

Patient I 1 wies ein stark ausgeprägtes Paarkinsonoid mit Rigor, Akinese, geringem Tremor und Akathisie auf. Eine Amantadin-Infusion zeigte keinerlei Wirkung. Für den folgenden Tag wurden 2 x 100 mg Amantadin angeordnet, was wahrscheinlich im Zusammenhang mit der am Vortag verabreichten Infusion zu einer geringen Besserung im Gesamtbild führte. Die Situation am darauffolgenden Tag war jedoch für die Patientin schon wieder unerträglich. Dies veranlaßte wieder zu einer Infusion, welche nur eine geringe Besserung brachte. In den darauffolgenden 2 Tagen war keine Minderung des Parkinsonoids zu bemerken, sondern eher eine Verschlechterung, was zum Absetzen von Amantadin zwang.

Bei Patient I 2 war ebenfalls ein stark ausgeprägtes Parkinsonoid vorhanden mit Rigor, Akinese und Tremor des gesamten Körpers. Die Patientin war kaum ansprechbar. Zusätzlich war ein Zungen-Schlund-Syndrom vorhanden. Nach einer Amantadin-Infusion war die Patientin zwar wieder ansprechbar, das Zungen-Schlund-Syndrom war weg, der Rigor war etwas weniger ausgeprägt, die übrigen Symptome waren jedoch nicht beeinflußt worden. Auch bei einer anschließenden Dosierung von 3 x 100 mg Amantadin während zwei Tagen zeigte sich keinerlei Besserung, was auch hier zum Absetzen von Amantadin führte.

Bei Patient I 3 waren Nackenmuskelverspannungen und Akathisie vorhanden. Eine Amantadin-Infusion

zeigte keine Wirkung auf die Symptome, sondern es war nach einer Stunde die Gabe von einer Ampulle Biperiden i. v. nötig. Am nächsten Morgen bekam der Patient 100 mg Amantadin, am Abend traten jedoch die bekannten Symptome wieder auf. Eine Infusion zeigte jedoch auch diesmal keine Wirkung.

Bei Patient I 4 lag eine reine, sehr starke Akathisie vor. Eine Infusion zeigte eine sehr gute Beeinflussung der Akathisie. Anschließend wurde die Patientin ins normale Testprogramm aufgenommen. Jedoch nach 2 Tagen je 200 mg/die klagte sie wieder über aufkommende Akathisie, was zu einer Erhöhung der Amantadin-Dosis auf 300 mg/die führte. Am nächsten Tag war die Patientin jedoch wieder sehr durch die Akathisie gestört. Eine Infusion zeigte wieder positive Wirkung. Die Amantadin-Dosis wurde weiter erhöht auf 400 mg/die. 3 Tage später trat die Akathisie wieder auf. Amantadin wurde abgesetzt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine positive Wirkung der Infusion nur vorübergehend war, wobei die Zeit zwischen einer und zwölf Stunden schwankte. In einem Fall von Akathisie hielt die positive Wirkung der Infusion in Kombination mit Dragees zwei Tage an.

2. <u>Akathisie</u>

Es traten 5 Fälle von Akathisie auf. 2 Patienten wurden übernommen aus dem Programm Parkinsonoid mit perakutem Beginn (siehe S. 26, 27 Patient I 1 und I 4) Bei 3 Patienten konnte eine Besserung festgestellt werden, eine Patientin erreichte eine Symptomfreiheit bei mittlerem Anfangsschweregrad. Die Besserung war signifikant

p 0.01.(Tab. 5). Sie trat unabhängig vom Anfangswert bei einer Dosierung von 300 mg/die ein.

3. Spätdyskinesien: athetoide Bewegungen
Es gab einen Fall von athetoiden Bewegungen der oberen Extremität. Bei einer Dosierung von 400 mg/die über längere Zeit trat eine Besserung ein, jedoch nicht eine Restitutio ad integrum.

4. Frühdyskinesien (Infusionsbehandlung = I)
Patienten mit Frühdyskinesien wurden sofort mit Amantadin-Infusionen behandelt. Dies war bei 3 Patienten der Fall.

In Fall I 5 war ein trismusartiger Krampf der Wangenmuskulatur vorhanden, ebenso wie unwillkürliche Zungenbewegungen, Eine Amantadin-Infusion zeigte eine optimale Wirkung. Am nächsten Tag traten die Krämpfe der Wangenmuskulatur wieder auf, woraufhin die Patientin 3 Dragees = 300 mg Amantadin bekam. Diesmal stellte sich jedoch keine Besserung ein.

Patient I 6 fühlte sich durch einen Krampf der Oberlippe sehr beeintrachtigt und wies zusätzlich eine gebundene Haltung auf. Nach der Infusion fühlte sich der Patient zwar besser, der Krampf in der Oberlippe und die gebundene Haltung waren jedoch nur minimal gebessert.

Bei Patient I 7 trat ein Zungen-Schlund-Syndrom zusammen mit Blickzwängen nach oben und Nackenmuskelverspannungen auf. Eine Amantadin-Infusion brachte eine Besserung. Am nächsten Tag zeigte sich jedoch wieder die gleiche Symptomatik, was noch einmal zu einer Infusion veranlaßte.

Die Infusion brachte keine wesentliche Besserung, es wurden noch 200 mg Amantadin in Drageeform verabreicht. Da nach 3 Stunden noch keine Besserung zu sehen war, wurde eine Ampulle Biperiden i. v. verabreicht, woraufhin eine Symptomfreiheit festzustellen war.

II. PSYCHIATRISCHE BEURTEILUNG

Die psychiatrische Beurteilung erfolgte an Hand der klinischen Exploration und dem Ausfüllen eines AMP-Bogens jeweils vor Beginn der Amantadin-Therapie und am Ende derselben.
Als relative Kontraindikation werden bei Amantadin -HCL (Symmetrel^{R}) halluzinatorische Zustandsbilder sowie schwere Psychosen angegeben. In der Literatur (32) sind ebenfalls Psychosen beschrieben, welche nach der Gabe von Antiparkinson-Mitteln auftraten.
In diesem Versuch, welcher mit Amantadin-Sulfat (PK-Merz^{R}) bei Patienten ausgeführt wurde, die unter Neuroleptika-Therapie standen, kam es in keinem der Fälle zu einer Verstärkung der Psychose. In der Hälfte der Fälle ist vielmehr ein Abklingen derselben zu beobachten.

III. ABGEBROCHENE BEHANDLUNGEN

Alle Fälle mit Infusionsbehandlung wurden auf Grund der sehr stark ausgeprägten Störungen abgebrochen. Darunter fallen auch 2 Patienten, die ins Testprogramm übernommen wurden. In einem anderen Fall mit Nackenmuskelverspannungen und

"Schwäche in den Armen", wie der Rigor oft von Patienten beschrieben wird, zeigte sich nach 2 Tagen je 100 mg und 1 Tag je 200 mg Amantadin keine Besserung. Dies führte - neben der Unwilligkeit des Patienten, den Test fortzuführen, zum Absetzen von Amantadin.

IV. NEBENWIRKUNGEN

Da die Patienten unter einer mittleren bis hohen Neuroleptika-Dosis standen, sind die vereinzelt aufgetretenen Nebenerscheinungen nicht eindeutig auf Amantadin zurückzuführen, da manche Neuroleptika teilweise gleiche Nebenwirkungen verursachen.

1. Vegetative Befunde

Sie bestanden in manchen Fällen schon vor Beginn der Amantadin-Therapie.

Über geringen Schwindel klagten während des Versuchs 4 Patienten. In einem Fall ist dies wahrscheinlich abhängig von der Neuroleptika-Gabe in Depot-Form. In den 3 anderen Fällen trat dies bei einer Therapie von 300 mg/die ein, war jedoch nach einem Tag wieder abgeklungen.

Einschlaf- und Durchschlafstörungen traten,wie auch E. W. FÜNFGELD (20) schon beschrieb, bei 4 Patienten bei einer Dosierung von 200 bis 300 mg/die kurzzeitig auf, klangen aber wieder ab. Bei 3 Patienten war die bei 200 bis 300 mg/die aufgetretene Schlafstörung nicht rückläufig und in einem Fall nur gering rückläufig. Die bei 3 Patienten schon vor der Amantadin-Therapie be-

stehenden Schlafstörungen wurden nicht akzentuiert.
Der durch die Gabe von Neuroleptika hervorgerufene vermehrte Speichelfluß wurde in 6 von 17 Fällen gebessert. Bei 9 Patienten wurde er nicht beeinflußt und in einem Fall verstärkte er sich.
Eine übermäßige Transpiration war bei 10 Patienten vor Beginn des Versuchs vorhanden. Gebessert hat sie sich bei 4 Patienten. Noch verstärkt hat sie sich in 2 Fällen. Unverändert zeigte sich die übermäßige Transpiration bei 4 Patienten.

2. Gastrointestinale Befunde

Eine Appetitverminderung trat nicht auf, es zeigte sich sogar eine Besserung des Appetits bei schon vor der Therapie bestehender Verminderung in 6 Fällen.
Eine Patientin klagte über gleichbleibende Übelkeit, allerdings wurde bei ihr eine bestehende Gastritis festgestellt, welche auch behandelt wurde. Über eine verstärkte Übelkeit klagte die Patientin während der Therapie jedoch nicht.
2 Patienten berichteten bei einer Therapie von 300 mg/die jeweils nach 4 bzw. 11 Tagen über geringe Übelkeit, die jedoch nur kurzfristig auftrat und am nächsten Tag abgeklungen war.
Eine Patientin klagte nach einer Gabe von 300 mg/die über nächtliches Erbrechen, fühlte sich jedoch am Morgen wieder gut. Eine weitere Patientin erbrach ebenfalls nach einer 11-tägigen Therapie mit 300 mg/die Amantadin, was zu einer Dosisreduzierung veranlaßte. Bei einer erneuten Erhöhung auf 300 mg/die traten diese

Beschwerden nicht mehr auf. Allerdings ist auch zu berücksichtigen, daß die Krankengeschichte der Patientin über häufiges Erbrechen auch schon vor der Aufnahme in die Klinik berichtet. Diarrhoe, die eindeutig auf die Amantadin-Gabe bezogen werden könnte, liegt nicht vor. Lediglich ein Patient klagte über nächtlichen Durchfall, jedoch schon vor der Amantadin-Therapie. Verstärkt hatte sie sich während der Versuchszeit nicht.

3. Cardiovasculäre Befunde

Ein leichter, im allgemeinen harmloser Blutdruckabfall konnte registriert werden. Die Druckschwankungen lagen bei 20 mm Hg. Dies trifft für 70% der Fälle zu. In 4 Fällen (20%) war schon vor Beginn der Amantadin-Behandlung auf Grund der Neuroleptika-Therapie ein Kreislaufmittel verordnet worden. Davon blieb in 3 Fällen eine geringe Hypotonie bestehen. Bei 2 Patienten (10%) mußte während des Versuchs ein kreislaufstimulierendes Medikament verordnet werden, evtl. auf Grund der relativ hohen Neuroleptikagabe. Eine geringe Hypotonie blieb jedoch weiterhin bestehen.

V. BESONDERHEITEN IM VERLAUF DER UNTERSUCHUNG

In einem Fall wurde Amantadin zusätzlich zu Biperiden verabreicht, da sich die extrapyramidalmotorischen Störungen nach 4-tägiger Gabe von Biperiden noch nicht wesentlich gebessert hatten.

Da Amantadin bei einer Dosierung von 300 mg/die

noch keine positive Wirkung zeigte und das Parkinsonoid sehr ausgeprägt war, wurde in einem weiteren Fall am 11. Versuchstag die Neuroleptikadosis reduziert. In noch einem Fall wurde die Neuroleptikadosis reduziert, da der Patient auf eigenes Verlangen ambulant weiter behandelt werden wollte. In beiden Fällen machte sich diese Dosisreduzierung nicht bemerkbar in Bezug auf die Schweregrade der EPM-Störungen, da sie fast unverändert blieben trotz erhöhter Amantadindosierung.

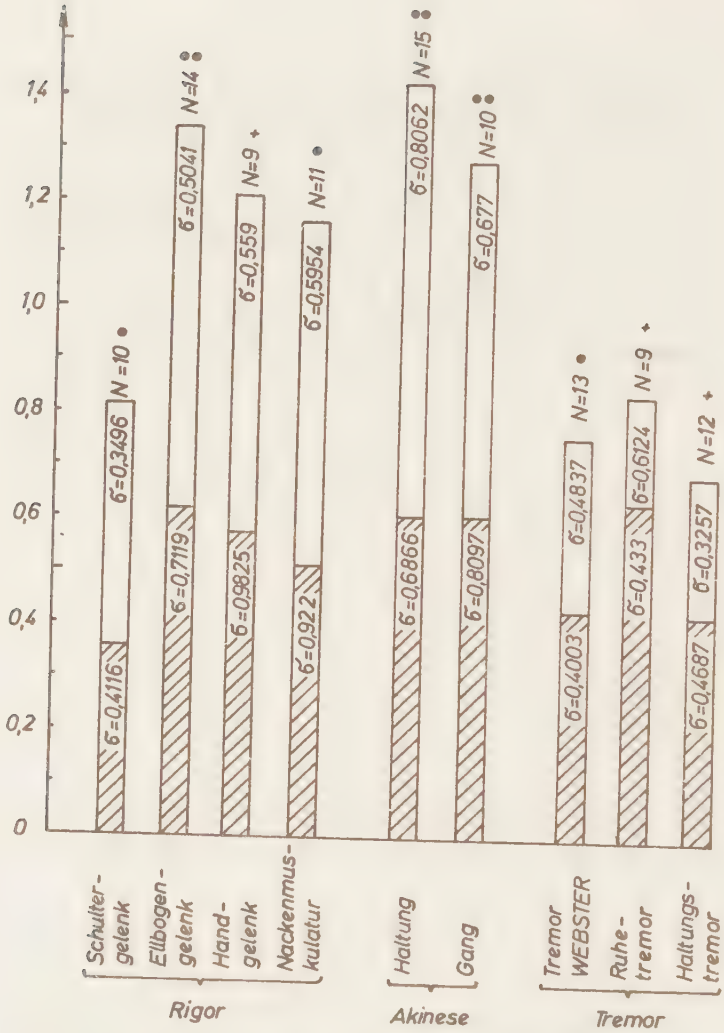

Abb. 2. Wirkung von Amantadin auf : Rigor, Akinese, und Tremor
(Auswahl einzelner Symptome)
Ordinate ≙ Schweregrad , Abszisse ≙ Symptom
Schraffierte Säulen: Mittelwerte der Endschweregrade
Offene Säulen: Mittelwerte der Anfangsschweregrade
●●: Signifikanz $p<0,005$
●: Signifikanz $p<0,025$
+ : nicht signifikant $p>0,1$
N : Anzahl der Patienten
σ : Standardabweichung

E. D I S K U S S I O N

Amantadin wurde bisher hauptsächlich beim Morbus Parkinson eingesetzt. Der Prozentsatz der durch Amantadin gebesserten Patienten mit einem Morbus Parkinson schwankt in der Literatur zwischen 50% und 70% (14, 20). In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich eine prozentuale Ansprechbarkeit auf Amantadin beim Parkinsonoid nach Neuroleptika von 36%, wenn man Besserungen um einen Punkt der Skalierung und höher berücksichtigt.
Die geringe Wirkung von Amantadin auf das Parkinsonoid nach Neuroleptika entspricht nicht den Erwartungen, die an Hand tierexperimenteller Ergebnisse von MAJ (31) abgeleitet werden konnten. Im Tierexperiment war Amantadin ein gutes Antidod für die Neuroleptikainduzierte Katalepsie. Drei Erklärungen sind für die geringe Wirkung von Amantadin am Menschen möglich:

1. Die Amantadin-Dosierung kann beim Menschen nicht so gesteigert werden wie beim Tier.
2. Die Katalepsie ist ein pharmakologisches Modell zur Prüfung von Neuroleptika. Möglicherweise ist der pathophysiologische Mechanismus der Katalepsie unterschiedlich zu dem des Parkinsonoids beim Menschen.
3. Es ist gut denkbar, daß die Affinität der Neuroleptika am Rezeptor beim Menschen unterschiedlich ausgeprägt ist zu den Verhältnissen beim Tier. Eine intraindividuelle Unterschiedlichkeit könnte für unterschiedliche Ansprechbarkeit der einzelnen Patienten verantwortlich gemacht werden. Experimentelle Prüfungen dieser Frage stehen noch aus.

Auf die Prüfung der einzelnen Symptome wurde besonderer Wert gelegt. Für verschiedene Symptome wurden verschiedene Skalen verwendet (33, 39, 45). In beiden Skalen zeigte sich, daß Amantadin am günstigsten auf den Rigor und die Akinese wirkt. Eine signifikante Besserung zeigte sich im Rigor des Schultergelenks, des Ellbogengelenks, der Nackenmuskulatur (Abb. 2), bei den Beinpendelbewegungen und beim Zahnradphänomen. Die Akinese war in Haltung, im Gang (Abb. 2), in der Mimik und im Mitschwingen der oberen Extremitäten signifikant gebessert. Der Tremor (Abb. 2) war nach der WEBSTER-Skala signifikant gebessert, nach der anderen verwendeten Skala (s. Prüfungskriterien S.16) konnte keine signifikante Besserung festgestellt werden. Es scheint, daß die Skalierung nach WEBSTER besonders für den Tremor beim Morbus Parkinson abgestimmt ist und bei der Beurteilung des Tremors nach Neuroleptika Fehler unterlaufen können. Der Tremor nach Neuroleptika ist feinschlägig und selten so grobschlägig wie beim Morbus Parkinson. In den Ergebnissen zeigte sich, daß dieselben Symptome (Rigor und Akinese) beim Parkinsonoid auf Amantadin ansprechen wie beim Morbus Parkinson (20, 37, 38). Dies ist ein erneuter Hinweis darauf, daß die pharmakologisch induzierten Symptome Akinese und Rigor nach Neuroleptika durch einen ähnlichen Wirkungsmechanismus verursacht werden wie beim Morbus Parkinson. Der Mangel von Dopamin an striären Neuronen kann in beiden Fällen durch Amantadin kompensiert werden. Von hier wäre zu uberlegen, ob man nicht den Versuch machen sollte, L-DOPA, das beim Morbus Parkinson den bisher günstigsten Effekt gezeigt hat, auch beim Parkinsonoid einzusetzen. Der pathophysiologische Mechanismus des Tremors beim Morbus

Parkinson und beim pharmakologisch induzierten Parkinsonoid hängt nur gering mit dopaminergen Strukturen zusammen.

Im Handschrifttest nach HAASE (24) konnte keine signifikante Besserung gezeigt werden. Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen:

1. Die Motivation für die aktive Übung des Schreibens bei psychisch kranken Menschen, noch dazu unter Neuroleptikabehandlung, ist gering.
2. Es sind kleine Veränderungen im Handschrifttest hauptsächlich dann festzustellen, wenn die Neuroleptika-Dosis um die neuroleptische Schwelle liegt und nicht, wie in einigen der getesten Fälle wegen der starken psychotischen Erscheinungen weit über dieser Dosierung lag und die Handschrift daher stärker verändert war.

In einigen Fällen zeigte sich daher eine Verschlechterung im Handschrift-Test, während in anderen Fällen eine geringe Besserung gesehen werden konnte. Möglicherweise hängt die mangelnde Besserung der Handschrift auch damit zusammen, daß der Rigor im Handgelenk in dieser Untersuchung keine signifikante Besserung aufwies (Abb. 2).
Die nach der WEBSTER Skala geprüfte Bradykinesie der Hände war dagegen signifikant gebessert.
Der Grad der Besserung in den einzelnen Symptomen war unterschiedlich und reichte von 1 Differenzpunkt zwischen Ausgangs- und Endwert bis zu 2 und in einigen Fällen auch 3 Differenzpunkten. Es war auffällig, daß keine Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangswertes und der Besserung festgestellt werden konnte. In einigen Fällen waren die starken Symptome gut gebessert, in anderen Fällen zeigten sich gerade bei den starken Symptomen keine Besserungen. Gleiches

gilt bei den weniger stark ausgeprägten Symptomen. Beim Morbus Parkinson dagegen konnten gerade die Fälle, bei denen die Symptome stark ausgeprägt waren, unter Amantadin eher gebessert werden als Fälle mit geringerer Symptomatik (19).
Bei der Behandlung des Morbus Parkinson wurden bisher nur Dosierungen bis zu 300 mg/die verwandt (21, 22, 37, 44).
Auch bei der vorliegenden Untersuchung wurde zunächst nur eine Höchstdosis von 300 mg/die eingesetzt. In einem Fall wurde die Dosis auf 600 mg/die, in 2 Fällen auf 500 mg/die, in 5 Fällen auf 400 mg/die gesteigert. Aus den Ergebnissen ist zu schließen, daß die hohe Dosierung eine bessere Beeinflussung des Parkinsonoids bewirkt. Diese Beobachtung ist allerdings nicht durchgehend, in einigen Fällen ist, wie FÜNFGELD (20) beim Morbus Parkinson nachwies, auch durch die Dosissteigerung keine Besserung der Symptome erreicht worden. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist für die Zukunft vorzuschlagen, daß man bei Patienten unter 45 Jahren eine höhere Dosierung als 300 mg/die ansteigend bis auf 600 mg/die versuchen sollte. In jüngsten Untersuchungen von FÜNFGELD (20) schlägt dieser ebenfalls beim Amantadin-Sulfat eine Dosierung bis auf 600 mg/die beim Morbus Parkinson vor.
In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, in welchem Zeitabstand die Dosis von Amantadin erhöht werden kann. In dieser Untersuchung wurde in der Regel nach 2 Tagen mit 100 mg und anschließend 4 Tagen mit 200 mg auf 300 mg/die gesteigert. Nebenwirkungen waren unter dieser Dosierung nicht gesehen. Die Dosis von 300 mg wurde 4 Tage lang gegeben und wenn bis dahin noch kein Effekt gesehen wurde, weiter alle 4 Tage um 100 mg gesteigert bis auf 600 mg.

Der Beginn der Besserung wurde in den meisten Fällen erst nach mehreren Tagen bei einer Dosis von 300 mg/die gesehen. Offensichtlich sind Nebenwirkungen unter Amantadin bei gleichzeitiger Neuroleptika-Behandlung seltener als beim Morbus Parkinson (20, 37). Deshalb ist eine schnellere Dosissteigerung evtl. im Abstand von 1 - 2 Tagen um 100 mg zu versuchen.

Von besonderer Bedeutung für die Klinik ist, daß in 4 Fällen die Akathisie mit Amantadin gebessert werden konnte. Bisher bestehen keine Behandlungsmöglichkeiten für die klinische Behandlung der Akathisie. Allerdings ist die Fallzahl bei diesem Symptom so gering, daß eine generelle Aussage noch nicht gemacht werden kann. An Tierexperimenten wurde festgestellt, daß Amantadin die lokomotorische Aktivität steigert (31). Durch den Nachweis, daß Amantadin die Bewegungsunruhe der Akathisie und Tasikinesie bessert, liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei dem physiologisch-biochemischem Mechanismus der Akathisie um eine andere Art einer lokomotorischen Aktivität handelt als bei einer normalen Bewegung. Die biologisch-physiologischen Grundlagen der Akathisie sollten in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 3 Patienten mit einer initialen Frühdyskinesie behandelt. In allen 3 Fällen trat nach der Infusion mit Amantadin (200 mg pro 500 ml physiologische Kochsalzlösung) ein Sistieren der dyskinetischen Syndrome auf. Diese Besserung hielt allerdings nur 2 - 3 Stunden an. Eine wiederholte Infusion oder eine Gabe von 2 Tabletten je 100 mg Amantadin erbrachte keine oder nur eine geringe, vorübergehende Besserung, so daß man auf das bewährte Mittel Biperiden umstellen mußte.

Trotzdem ist es bemerkenswert, daß überhaupt eine Besserung und nicht eine Verschlechterung zu sehen war. Spekulativ könnte man von folgender Überlegung über den Wirkungsmechanismus dieser Besserung ausgehen: Durch die Blockade der Dopaminrezeptoren nach Neuroleptika ist eine Hypersensibilisierung der Dopaminrezeptoren gegen Dopamin, wie in der Einleitung besprochen, für die ungerichtete Muskelaktivität verantwortlich zu machen. Durch eine zusätzliche Stimulierung der Dopaminrezeptoren in größerem Maße kann eine geordnete Neuronenaktivität im extrapyramidal-motorischen Bereich der Stammganglien erreicht werden. Die Wirkung einer einmaligen Dosis von 200 mg Amantadin ist aus bisher noch unbekannten Gründen ungenügend. Aus den hier besprochenen Experimenten ist zu schließen, daß in Zukunft die Dosierung in diesen Fällen höher und evtl. sogar mit Depotpräparaten versucht werden sollte.

Ein ähnlicher Wirkungsmechanismus wie bei der Frühdyskinesie kann bei der Spätdyskinesie, die nach längerer Neuroleptika-Gabe oder nach Absetzen der Neuroleptika auftreten kann, nicht angenommen werden, da Biperiden bei diesen Formen nicht wirkt. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Fall mit Spätdyskinesie der Arme und Hände in Form von dystonen Bewegungen beobachtet und mit Amantadin behandelt werden. Subjektiv und objektiv trat eine mittlere Besserung ein. Es sollte in Zukunft an Hand von einem größeren Patientengut dieser Frage weiter nachgegangen werden. Allerdings widerspricht die Wirkung von Amantadin bei der Spätdyskinesie deren physiologisch-biochemischen Deutung. Im ersten Teil der Arbeit wurde dargestellt, daß die Spätdyskinesie mit einer Sensibilisierung der Dopa-

minrezeptoren durch längere Neuroleptikagabe in Zusammenhang stehen könnte.(s. S. 4). Die Stimulierung des Rezeptors durch Amantadin müßte eine Verschlechterung der dyskinetischen Symptome hervorrufen.
An Nebenerscheinungen traten nur in drei Fällen Brechreiz und Erbrechen auf, die jedoch nicht eindeutig auf Amantadin zurückgeführt werden konnten. Dies trat bei 300 mg/die ein. Die bei der Morbus Parkinson-Behandlung mit Amantadin beobachtete häufige Übelkeit konnte nicht festgestellt werden. Die Beurteilung des Blutdruckabfalls, der in zwei Fällen zur Gabe von kreislaufstimulierenden Mitteln Anlaß gab, ist hier schlecht einzuordnen. Die Neuroleptika haben von sich aus eine Tendenz, einen Blutdruckabfall zu bewirken. Vier der Patienten hatten schon vor der Behandlung mit Amantadin Kreislaufmittel erhalten.
Psychosen galten für die Therapie mit Amantadin bisher als Kontraindikation. Man hatte festgestellt, daß bei älteren Patienten nach Amantadin Verwirrtheitszustände (16) auftreten und befürchtete, daß Psychosen, die mit Halluzinationen einhergehen, verschlechtert werden können. Gelegentlich wurden auch Exazerbationen von Psychosen nach Amantadin beobachtet (20).

Die psychiatrische Exploration unter Kontrolle mit AMP-Bogen vor und zum Abschluß der Behandlung zeigte, daß das psychische Zustandsbild unter Amantadin in keinem Fall verschlechtert wurde. Auch bei einer höheren Medikation von 600 mg/die waren keine psychischen Alterationen, die auf das Präparat zurückzuführen sind, beobachtet worden. Dies ist von besonderem theoretischen Interesse, da Amantadin nach den in der Einleitung dargestellten Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus antagonistisch zu den Neuro-

leptika an den Dopaminrezeptoren wirkt. Sollte dies tatsächlich der Fall sein und die psychische Wirkung der Neuroleptika auf die Blockierung der Dopaminrezeptoren zurückgeführt werden, sollte man ein Aufflackern der Psychose nach Amantadin erwarten. Auf Grund der hier erhaltenen Ergebnisse ist nun allerdings denkbar, daß die Wirkung der Neuroleptika auf die psychische Symptomatik an einer anderen Stelle als an den Dopaminrezeptoren des Striatum zu suchen ist.

Zusammenfassend können aus den Untersuchungen folgende praktische Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Beim Parkinsonoid nach Neuroleptika ist eine Amantadin-Behandlung erfolgversprechend. Eine Doppel-Blindstudie gegenüber Biperiden sollte die unterschiedliche Potenz gegenüber Anticholinergika nachweisen.
2. Bei der Behandlung des Parkinsonoids nach Neuroleptika sollte Amantadin in einer höheren Dosierung als 300 mg/die, etwa bis 600 mg/die, eingesetzt werden.
3. Psychotische Patienten, die unter Neuroleptika stehen, sollten nur dann behandelt werden, wenn sie unter 45 Jahre alt sind. Bis zu diesem Alter ist die Gefahr einer Alteration unter Amantadin nicht zu befürchten.
4. Frühdyskinesien nach Neuroleptika sollten gleich am Anfang mit hohen Dosen Amantadin behandelt werden. Es soll angestrebt werden, daß eine Injektionslösung mit hoher Dosierung in kleinem Volumen hergestellt wird.
5. Die Behandlung der Spätdyskinesien nach Neuroleptika mit Amantadin sollte an einem größeren Patientengut nachgeprüft werden.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Aufgabe dieser klinischen Untersuchung war es, die Wirkung des Antiparkinsonmittels Amantadin-Sulfat auf die im Rahmen einer Neuroleptika-Therapie auftretenden extrapyramidal-motorischen Störungen zu prüfen.
Es handelte sich um eine offene "Pilot"-Studie. Insgesamt wurden 27 Patienten mit diesem Präparat behandelt. Die Prüfungen erfolgten an Hand allgemein innerer, neurologischer und psychiatrischer Untersuchungen, detaillierter Analyse des Parkinsonoids sowie experimenteller Prüfungen wie Handschrifttest und Messung des Haltungstremors mittels eines Tremormeters. Die mittlere Dauer der Behandlung betrug 14.5 Tage.
Es ergaben sich folgende Ergebnisse und Schlußfolgerungen:

1. Während der Behandlung mit Amantadin konnte eine Besserung der Symptomatik in 36% der Fälle erreicht werden.
2. Eine signifikante Besserung wurde erreicht: Bei allen Symptomen der Akinese (Bradykinesie der Hände, gebundene Haltung, Mitschwingen der oberen Extremität, Gang, Facies); bei folgenden Symptomen des Rigors (Zahnradphänomen, Rigor im Ellbogengelenk, im Schultergelenk und der Nackenmuskulatur, Beinpendelbewegung); sowie beim Tremor nach WEBSTER. Keine signifikante Besserung wiesen folgende Symptome auf: Orbicularis Oris Reflex, Seborrhoe, Selbständigkeit, Armfall, Rigor im Handgelenk, Ruhe und Haltungstremor.
3. Die positive Wirkung von Amantadin ist insgesamt unabhängig von den Anfangsschweregraden der extra-

pyramidal-motorischen Erscheinungen.

4. Dieser Versuch wurde durchgeführt mit einer maximalen Tagesdosis von 300 mg in 55% der Fälle. Bei den Patienten, die eine höhere Dosis - bis zu 600 mg/die in einem Fall - bekamen, zeigte sich mit zunehmender Dosis von Amantadin jeweils ein günstigerer Effekt.
   Amantadin scheint in höheren Dosen bis zu 600 mg wirksamer zu sein. Bei einer Dosierung von 300 mg/die auch über längere Zeit bis zu 14 Tagen kam es in der Hälfte der Fälle, die längere Zeit mit 300 mg/die behandelt wurden, nicht zu einer weiteren Besserung als der bis dato erreichten. Auf Grund seiner guten Verträglichkeit kann die höhere Dosierung ohne weiteres verantwortet werden.
5. An Nebenwirkungen, die eindeutig auf Amantadin bezogen werden können, sind nur ein geringer Blutdruckabfall zu nennen, welcher in 75% der Fälle keiner Therapie bedurfte. Lediglich bei höherer Dosierung ab 400 mg/die Amantadin ist eine Blutdruckkontrolle notwendig und evtl. ein kreislaufstimulierendes Mittel, sofern dieses nicht schon auf Grund der Neuroleptika-Therapie verordnet ist.
6. Psychosen werden durch Amantadin nicht verstärkt.
7. Die in einem Fall aufgetretene Spätdyskinesie konnte ebenfalls beeinflußt werden. Die Behandlung von initialen Frühdyskinesien in 3 Fällenmit Amantadin-Infusionen zeigte nur eine stundenweise Wirkung.
8. In 4 von 5 Fällen konnte die Akathisie gebessert werden, was insofern von Bedeutung ist, als bisher keine Behandlungsmöglichkeit für die Akathisie besteht.

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Anden, N.E.; Carlsson, A.; Dahlström, A.; Fuxe, J.; Hillarp, N.A.; Larsson, K.: Demonstration and mapping out of nigroneostriatal dopamine neurons. Life Sci., 3, 523 - 530 (1964)

2. Ayd, F.J. jr.: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. J. Amer. Med. Ass. 175, 1054 (1961)

3. Baldessarini, R.J.: Compounds antagonistic to Norepinephrine retention by rat brain homogenates, Biochem. Pharmac. 20, 1769 - 1780 (1971)

4. Baldessarini, R.J.; Lipinski, J.F.; Kenneth V.Ch.: Effects of Amantadin Hydrochlorid on catecholamine metabolism in the brain of the rat. Biochem. Pharmac. 21, 77 - 87 (1972)

5. Barbeau, A.: The pathogenesis of Parkinson's disease. A new hypothesis. Canad. med. Ass. J. 87, 802 - 807 (1962)

6. Barbeau, A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience. Canad. med. Ass. J. 101, 59 - 68 (1969)

7. Bronsolle, P.; Rosier, Y.: Evolution des symptomes neurologiques dus aux neuroleptiques. Ann. med.-psychol. 117, 140 (1959)

8. Bruno, A.; S. Cuner, Bruno: Effects of L-Dopa on Pharmacologica Parkinsonism. Act psychiat. Scand. Vol. 42 Fasc. 3, 264 (1962)

9. Besson, M.J.; Cheramy, A.; Feltz, P.; Glowinski, J.: Dopamine: Spontaneous and drug-induced release from the caudate nucleus in the cat. Brain Res. 32, 407 - 424 (1971)

10. Cools, A.R.: The function of Dopamine and its antagonism in the caudate nucleus of cats in relation to the stereotyped behavior. Arch. intern. Pharmac. Ther. 194, 2, 259 - 269 (1971)

11. Cools, A.R.: Athetoid and choreiform hyperkinesis produced by caudate application of dopamine in cats. Psychopharmacol. 25, 229 - 237 (1972)

12. Cornu, F.: Begleitwirkungen und Unverträglichkeitserscheinungen bei psychiatrischer Pharmakotherapie. Arch. Psychiatr. Neurol. 210, 97 - 112 (1967)

13. Crane, G.E.; Naranjo, E.R.; Chase, Ch.: Motor disorders induced by neuroleptics. Arch. Gen. Psychiat . 24, 179 - 184 (1971)

14. Danielczyk, K.W.; Korton, J.J.: Die Wirkung von Amantadin HCL allein und in Kombination mit L-Dopa bei M.Parkinson. Med. Mschr. 25, 10, 472 - 479 (1971)

15. Degkwitz, R.W.; Wenzel, K.F.; Binsack, H.; Herkert, Luxemburger: Zum Problem der terminalen extrapyramidalen Hyperkinesen an Hand von 1600 langfristig mit Neuroleptika Behandelten. Arzneimittelforsch. Aulendorf 16, 275 (1966)

16. Diehl, L.W.: Nil nocere! Nebenwirkungen bei der Amantadin-Therapie des Parkinson Syndroms Münch.med.Wschr. 114, 10, 445 - 447 (1972)

17. Engelmeier, M.P.: Neuroleptische Therapie und Stammhirntrias. Mschr.Psychiat.Neurol. 138, 47 - 64 (1959)

18. Faurbye, A.; Rasch, P.J.; Bender; Petersen, P.; Brandborg, G.; Pakkenberg, H.: Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. Act. psychiat. scand. 40, 10 - 27 (1964)

19. Forsmann, B.; Kihlstrand, S.; Larsson, L.E.: Amantadine therapy in Parkinsonism. Acta Neurol. Scand. 48, 1 - 18 (1972)

20. Fünfgeld, E.W.: Adamantylaminsulfat-ein Pharmakon zur Parkinsonbehandlung mit neuartigem Wirkungsprinzip. Med. Klin. 65, 39, 1703 - 1706 (1970)

21. Fünfgeld, E.W.: Amantadin Wirkung bei Parkinsonismus. Dtsch.Med.Wschr. 95, 36, 1834 - 1836 (1970)

22. Fünfgeld, E.W.: Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms mit Amantadin-Sulfat. Münch.med. Wschr. 114, 22, 1064 - 1065 (1972)

23. Grelak, R.P.; Clark, R.; Stump, J.M.; Vernier, V.G.: Amantadine-Dopamine interaction: possible mode of action in Parkinsonism. Sci 169, 203 - 204 (1970)

24. Haase, H.J.: Genauere Anweisungen zur Methodik des Handschrifttests, in: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. 114 - 123 Stalling AG. Oldenburg (1969)

25. Haase, H.J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil Dauerbehandlung. Nervenarzt 25, 486 - 492 (1954)

26. Heinrich, K.; u. a.: Späte extrapyramidale Hyperkinesen. Pharmakopsychiat. 1, 69 - 195 (1968)

27. Hippius, H.; Lange, J.: Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie. Arzneim. Forsch. 20, 888 (1970)

28. Horn, A.; Snyder S.: Chlorpromazine and Dopamine: Conformational similarities that correlate with the antischizophrenie activity of phenothiazine drugs. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 10, 2325 - 2328 (1971)

29. Klawans, H.L. jur.; Rubovits R.: An experimental model of tardive dyskinesia. J. Neur. Transmiss. 33, 235 - 246 (1972)

30. Kruse, W.: Persistant muscular restlessness after Phenothiazine treatment: report of 3 cases. Amer. J. Psych. 117, 152 (1960)

31. Maj, J.; Sowinska, H.; Baran, L.: The effect of Amantadine on motor activity and cathalepsy in rats. Psychoparmac. 24, 296 - 307,(1972)

32. Matiar-Vaher, H.: Über eine durch Akineton ausgelöste Psychose schizophrener Prägung. Nervenarzt 32, 473 - 475 (1961)

33. Mattke, D.J.; Glötzner, F.L.; Mombour, W.: Die Erfassung von neuroleptogenen extrapyramidalmotorischen Symptomen in einer Schätzskala. (Veröffentlichung in Vorbereitung)

34. Nybäck, H.: Regional disappearance of catecholamines formed from ^{14}C-Tyrosine in ratbrain: Effect of synthesis inhibitors and of chlorpromazine. Acta pharmacol. et toxicol. 30, 372 - 384 (1971)

35. Nybäck, H.; Sedvall, G.: Effect of nigral lesion on chlorpromazine - induced acceleration of dopamine syntheses from ^{14}C-Tyrosine. J. Pharm. Pharmac., 23, 322 - 326 (1971)

36. Papeschi, R.: Dopamine, extrapyramidal system, and psychomotor function. Psychiat.Neurol. Neurochir. (Amst.), 75, 13 - 48 (1972)

37. Schwab, R.; England, A.: Amantadine HCL (Symmetrel) and its relation to Levo-Dopa in the treatment of Parkinsons disease. Transact. Americ. Neurol. Ass. 94, 85 -90, (1969)

38. Schwab, R.; England, A.; Poskanzer, D.; Young, R.: Amantadine in the treatment of Parkinsons disease. Jama 208, 7, 1168 - 1170 (1969)

39. Simpson, G.M.; Angus, J.W.S.: A Rating Scala for extrapyramidal Side effect. Acta Psych. Scand. 212, 11 - 19 (1970)

40. Ungerstedt, U.: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. Acta Physiol. Scand. Suppl. 367, 69 - 93 (1971)

41. Van Rossum, J.M.: The significance of dopamine receptor blockade for the action of neuroleptic drugs; in BRILL, COLE, DENIKER, HIPPIUS, and BRADLEY, Neuro-psychopharmacology. Proc. 5th Int. Congr. Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum Washington, D.C. 1966. Int. Congr. Ser. Nr. 129 (1966)

42. Vernon, G.; Vernier, J.B.; Harmon J.M.; Stumpf, Th. E.; Lynes, J.P.; Marvel and Dewey, H. Smith: The toxicologic and pharmacologic properties of Amantadine Hydrochloride, Toxicol. Applied Pharmacol. 15, 642-665 (1969)

43. Voigtlander von, P.F.; Moore, K.E.: Nigro-striatal pathway: Stimulation-evoked release of (^{3}H)dopamine from caudate nucleus. Brain Res. 35, 580 - 583 (1971)

44. Völler, G.W.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Amantadin. Dtsch. Med. Wschr. 95, 17, 934 - 937 (1970)

45. Webster, D.D.: Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. Mod. Treatm. 5, 257 - 282 (1968)

46. Zettler, G.: Anticataleptic actions of Amantadine Hydrochloride. Arch. Pharmac. 266, 276 - 278 (1970)

Teile der Arbeit wurden veröffentlicht:
Rüther, E.; Fußmann-Hegewald, M.; Eben, E.:
Effect of Amantadin on Neuroleptic induced Parkinsonism. Activ. Nerv. Sup. (Praha) 15, 2 (1973)

Nach Fertigstellung der Untersuchung wurde folgende Arbeit veröffentlicht:
Mindham, R.H.; Gaind, R.; Austee, B.H.; Rimmer, L.:
Comparison of amantadine, orphenadrine and placebo in the control of phenothiazine-induced parkinsonism. Psychol. Med. 2, 406 - 413 (1972)

Eine positive Wirkung auf das Phenothiazin-Parkinsonoid wurde nicht gefunden.

H. A N H A N G

I. EXPERIMENTELLE PRÜFUNG DES HALTUNGSTREMORS MITTELS TREMORMETER IN ZWEI VERSUCHEN

1. Erster Versuch

Hierbei ist ausschlaggebend, daß der Patient auf einer Skala von immer kleiner werdenden Löchern jeweils 10 Sekunden eine Testnadel in der Mitte der Löcher hielt.
Der Patient durfte sich dabei nicht abstützen, da eine exakte physiologische Prüfung des Haltungstremors klinisch nur bei Innervierung des gesamten Armes gemessen wird. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß ein Intentionstremor gemessen wird, welcher jedoch nach klinischem Eindruck bei den Patienten nicht vorlag.
Bei Berührung des Teststiftes mit dem Lochrand entstand ein Kontakt, der durch ein elektrisches Zählwerk aufgezeichnet wurde.
Wegen der schwierigen Testsituation bei psychisch alterierten Patienten wurde Wert darauf gelegt, den Test in moglichst kurzer Zeit durchzuführen. Daher war eine Pause zwischen den Testungen nicht moglich. Bei Einhaltung einer Pause nahm, wie Vorversuche zeigten, die Unwilligkeit und Konzentrationsschwäche ständig zu.

Auswertung

Die abgelesenen Tremormeterausschläge jedes Loches vor bzw. unter der Therapie mit Amantadin wurden addiert. Die Summe der Ausschläge vor der Behandlung wurde gleich 100% gesetzt, die

nach der Behandlung hierzu in Beziehung gebracht. Für diesen prozentualen Endwert wird die Bewertung in nachstehender Aufstellung vorgenommen.

2. Zweiter Versuch

Er sah eine Anordnung der Löcher - in diesem Fall alle von gleichem Durchmesser - in mehrere sich umschließende Kreise vor. Der Patient mußte wiederum, ohne sich aufzustutzen, im Uhrzeigersinn - ohne eine Bohrung auszulassen - mit der Testnadel in die Bohrung tippen.
Der Zählmechanismus war bei dieser Versuchsanordnung in zwei Bereiche - entspricht zwei Zählwerken - aufgeteilt. Der erste Zähler sprach auf Berührung innerhalb der Bohrung an, der zweite Zähler registrierte die Berührungen des Stiftes auf der Plattenoberfläche. Im Idealfall registrierte der erste Zähler lediglich die Anzahl der Löcher, der zweite Zähler gab keine Anzeige. Wie Vorversuche zeigten, kann ein Übungseffekt ausgeschlossen werden, da die Patienten in der Regel nur alle 4 Tage diesen Test durchmachten.

Auswertung

Pro Fall wurden die auf eine Sekunde bezogenen Fehleranzeigen vor und nach der Amantadintherapie herangezogen. Der Anfangswert wurde jeweils gleich 100% gesetzt, der Endwert hierzu in Beziehung gebracht. Die Bewertung ist mit diesem Endwert durchgeführt.

3. Bewertungsmaßstab für beide Versuchsanordnungen

Bezogen auf den Anfangswert entspricht:

0 - 10%	sehr gut gebessert
10 - 30%	gut gebessert
30 - 70%	gebessert
70 - 95%	gering gebessert
über 100%	verschlechtert

II. KRITERIEN DER RATING SCALE NACH WEBSTER (45)

Bradykinesie der Hände, einbezogen Schreiben

0 = Keine Beeinträchtigung

1 = Angedeutete Verlangsamung der Supination-Pronationsrate, beginnende Schwierigkeiten beim Arbeiten mit Werkzeugen, Knöpfe schließen und schreiben.

2 = Mäßige Verlangsamung der Supination-Pronationsrate auf einer oder beiden Seiten, mäßige Beeinträchtigung der Handfunktion. Schreiben stark beeinträchtigt, Mikrographie vorhanden.

3 = Schwere Verlangsamung der Supination-Pronationsrate. Unfähig zu schreiben oder Kleider zu knöpfen. Deutliche Schwierigkeit bei der Benützung von Gegenständen.

Rigidität

0 = Keine

1 = Angedeutete Rigidität im Nacken und in den Schultern, Aktivationsphänomen vorhanden. Ein oder beide Arme zeigen leichte, negative, bleibende Rigidität.

2 = Mäßige Rigidität im Nacken und Schultern. Bleibende Rigidität, wenn der Patient nicht unter Medikation steht.

3 = Schwere Rigidität im Nacken und Schultern. Rigidität bleibt trotz medikamentöser Therapie vorhanden.

Haltung

0 = Normale Haltung. Kopf weniger als 10 cm nach vorne flektiert.
1 = Beginnende Poker-Spine. Kopf nach vorne gebeugt bis zu 12.5 cm.
2 = Beginnende Armflexion. Kopf bis zu 15 cm nach vorne gebeugt. Ein oder beide Arme angewinkelt, aber noch unter der Hüfte.
3 = Beginnende Simian-Haltung. Kopf mehr als 15 cm nach vorne gebeugt. Eine oder beide Hände über die Hüfte gehoben. Scharfe Flexion der Hand mit beginnender interphalangealer Extension. Beginnende Flexion der Knie.

Mitschwingen der oberen Extremitäten

0 = Beide Arme werden gut mitgeschwungen.
1 = Ein Arm schwingt vermindert mit.
2 = Ein Arm schwingt nicht mit.
3 = Beide Arme schwingen nicht mit.

Gang

0 = Gutes Gehen mit 45 - 105 cm - Schritten, Umdrehen mühelos.
1 = Beim Gehen Schritte auf 30 - 45 cm verkürzt. Beginn, mit den Fersen aufzuschlagen, langsames Umdrehen. Benötigt mehrere Schritte.
2 = Schritte mäßiggradig verkürzt, jetzt auf 15 - 30 cm. Beide Fersen beginnen auf dem Boden kräftig aufzuschlagen.

3 = Beginn von schlurfenden Schritten. Schrittlänge weniger als 7.5 cm. Gelegentlich "Stotter-Schritte" oder blockierter Gang. Geht auf den Zehenspitzen. Umdrehen sehr langsam.

Tremor

0 = Kein Tremor

1 = Weniger als 2.5 cm peak-to-peak-Tremor an den Gliedmaßen oder am Kopf oder an der Hand beim Fingernasenversuch.

2 = Maximale Tremoramplitude geht nicht über 10 cm hinaus. Tremor ist schwer, aber nicht konstant. Patient bewahrt eine gewisse Kontrolle über seine Hände.

3 = Tremorausmaß überschreitet 10 cm. Tremor ist konstant und schwer. Patient kommt nicht von seinem Tremor frei, solange er wach ist, ausgenommen es ist ein rein cerebellarer Typ. Schreiben und selbständig essen sind unmöglich.

Facies

0 = Normal, lebhafte Mimik, keine Starre.

1 = Angedeutete Immobilität, Mund bleibt geschlossen. Beginnende Anzeichen von Angst oder Depression.

2 = Mäßige Immobilität. Emotionen brechen erst bei einer merklich erhöhten Schwelle durch. Lippen stehen zeitweise offen. Mäßige Anzeichen von Angst und Depression. Speichelfluß kann vorhanden sein.

3 = "Gefrorenes" Gesicht (frozen facies). Mund 0.6 cm oder mehr offen. Eventuell schwerer Speichelfluß.

Seborrhoe

0 = Keine
1 = Vermehrte Perspiration, Sekretion bleibt dünn.
2 = Deutlich ölige Haut vorhanden. Sekretion ist viel dicker.
3 = Deutliche Seborrhoe. Ganzes Gesicht und Kopf bedeckt von dickem Sekret.

Sprache

0 = Klar, laut, mit Resonanz, leicht verständlich.
1 = Beginnende Heiserkeit mit Verminderung der Modulation und Resonanz. Gutes Stimmvolumen und noch leicht zu verstehen.
2 = Mäßige Heiserkeit und Dysphonie, Konstant monotone, unvariierte Tonhöhe. Beginnende Dysarthrie. Zögernde und stotternde Sprechweise, schwierig zu verstehen.
3 = Deutliche Rauheit und Schwächlichkeit beim Sprechen.

Selbständigkeit

0 = Keine Beeinträchtigung
1 = Noch praktisch vollständige Selbständigkeit, aber in gewissem Maße beim Ankleiden behindert.
2 = Benötigt Hilfe bei manchen kritischen Belangen, z.B. beim Sich-ins-Bett-legen, beim Aufstehen vom Stuhl usw. Sehr lange Anlaufzeit. Bringt einiges zuwege, braucht aber sehr viel Zeit.
3 = Dauernd behindert. Unfähig sich anzukleiden, selbst Nahrung zu sich zu nehmen oder allein zu gehen.

III. KRITERIEN ZUR DETAILLIERTEN ANALYSE DES RIGORS (33, 39)

Arm-Fall

Der Patient und der Untersucher heben beide Arme auf Schulterhöhe und lassen sie dann auf ihre lateralen Körperhälften fallen. Im nichtpathologischen Fall hört man einen lauten Schlag, wenn die Arme aufschlagen. Bei einem Patienten mit einem stark ausgebildeten Parkinson-Syndrom fallen die Arme sehr langsam.

0 = Normal: Freies Herunterfallen mit lautem Auf- und Zurückschlagen der Arme.

1 = Verzögertes Herunterfallen mit weniger hörbarem Aufschlagen und schwachem Zurückschlagen.

2 = Deutlich verlangsamtes Herunterfallen, Zurückschlagen kommt hier niemals vor.

3 = Die Arme fallen wie gegen einen Widerstand herunter, wie wenn sie durch Wachs fielen.

Rigor im Schultergelenk

Die Arme des Patienten werden nacheinander im rechten Winkel in den Ellbogen gebeugt und vom Untersucher an Ellbogen und Hand umgriffen. Der Oberarm wird vom Untersucher an der Seite des Patienten vorbei vor- und zurück bewegt, dann nach außen rotiert. Das Ausmaß von Widerstand wird wie folgt bewertet:

0 = Normal

1 = Angedeutete Steifheit und Widerstand

2 = Deutliche Steifheit und ausgeprägter passiver Widerstand

3 = Extreme Steifheit und Rigor mit "gefrorener" Schulter

Rigor im Ellbogengelenk

Die Ellbogengelenke werden von der Stellung im rechten Winkel aus passiv extentiert und flektiert, wobei der Bizeps des Patienten beobachtet und gleichzeitig palpiert wird. Der Widerstand gegen diese passive Bewegung wird bewertet von 0 - 3 wie beim Rigor im Schultergelenk. Das Vorhandensein eines Zahnradphänomens wird gesondert notiert.

Rigor im Handgelenk

Das Handgelenk wird vom Untersucher mit einer Hand gehalten, die Finger von der anderen. Es werden Extension und Flexion sowie ulnare und radiale Ab- bzw. Adduktion im Handgelenk ausgeführt. Der Widerstand bei diesen passiven Bewegungen wird bewertet wie beim Rigor im Schultergelenk.

Rigor der Nackenmuskulatur

Der Patient liegt auf einem gutgepolsterten Untersuchungsbett. Sein Kopf wird vom Untersucher angehoben und dann fallen gelassen. Im nichtpathologischen Fall wird der Kopf auf das Untersuchungsbett zurückfallen. Bei Störungen im extrapyramidalen System kann dieser Fall stark verzögert sein bis hin zum vollkommenen Fehlen des Herunterfallens. Aufgrund eines Rigors in der Nackenmuskulatur fällt der Kopf nicht auf das Untersuchungsbett zurück. Die Bewertung geschieht in folgender Weise:

0 = Der Kopf fällt sogleich auf das Untersuchungsbett; das Aufschlagen ist deutlich hörbar.

1 = Leichte Verzögerung beim Fallen, vor allem bemerkbar wegen des fehlenden Tones beim Aufschlagen.

2 = Der Kopf fällt steif und langsam zurück.

3 = Der Kopf fällt nicht auf das Untersuchungsbett zurück.

Beinpendelbewegungen

Der Patient sitzt auf einem Tisch in der Weise, daß seine Beine herunterhängen und frei schwingen können. Der Untersucher umgreift mit je einer Hand die Knöchel des Patienten und hebt dessen Beine an bis zur fast vollständigen Extension im Kniegelenk. Der Untersucher läßt aus dieser Stellung nacheinander ein Bein des Patienten fallen. Der Widerstand beim Herunterfallen und das Fehlen von Hin- und Herpendeln wird auf folgender Grundlage bewertet:

0 = Beide Beine schwingen frei
1 = Angedeutete Verminderung des Schwingens
2 = Deutlicher Widerstand und sehr stark gedämpftes Schwingen
3 = Vollkommenes Fehlen von Schwingen.

IV. KRITERIEN DES HANDSCHRIFTTESTES NACH H.J.HAASE (24)

0 = Keine Veränderung
1 = Leicht = Symptome von Steifheit. Ein wenig engere und kleinere Schrift, manchmal nur durch Übereinanderlegen der Blätter wahrzunehmen. In einigen Fällen leichte Verringerung der Rechtsschrägheit. Manchmal Zeichen von Tremor.
2 = Mittel = Die gleichen Symptome die wir oben beschrieben haben, nur sind sie ausgeprägter, z.B. wenn die Handschrift so eng wird, daß eine Zeile nur noch zwei Drittel bis drei Viertel so lang ist wie vor der Behandlung oder wenn sie so viel kleiner ist, daß man es sehen kann,

ohne die Blätter mit den Schriftproben übereinander zu legen.

3 = Schwer = Hier treffen wieder dieselben Symptome wie oben zu, nur sind sie noch ausgeprägter. Z. B. sind die Zeilen ein Halb bis ein Drittel so lang wie vor der Behandlung und einzelne Buchstaben entsprechend kürzer, manchmal ist die Handschrift so versteift, daß sie verzerrt und unleserlich ist.

PARKINSONOID NACH NEUROLEPTIKA

Prüfbogen für PK-Merz[R]
1-Adamantyl-aminsulfat

Krankenakte Nr.: .....

Name des Patienten: .....

Alter, Beruf: ..... männl./weibl.

Körpergewicht:..... Körpergröße: .....

Versuchsbeginn: ..... Versuchsende: .....

VERSUCHSPLAN:

Datum	Versuchs-Tag	Dosis Neuroleptika	Dosis PK-Merz[R]	Testplan

Allgemeine Anamnese:

Spezielle Anamnese:

a) Psychopathologie:

b) Parkinsonoid:

Medikamentöse Behandlung:

a) Neuroleptika: seit wann:

Dosis:

Wirkung:

b) Antiparkinsonmittel: Seit wann:

Dosis:

Wirkung:

c) Andere Medikamente: seit wann:

Dosis:

Wirkung:

UNTERSUCHUNGSPLAN

Krankenakte Nr. ..... Name des Patienten:

A. Befunde

Datum								
Vegetative Befunde:								
Schwindel								
Schlaflosigkeit								
Speichelfluß								
Schwitzen								
Gastrointest.Bef.:								
Appetitverminderung								
Übelkeit								
Erbrechen								
Diarrhoe								
Kardiovaskuläre Bef.:								
RR im Liegen								
RR im Stehen								
Puls im Liegen								
Puls im Stehen								

Krankenakte Nr..... Name des Patienten:

Datum							
Neurologische Bef.:							
Reflexe: BSR							
RPR							
PSR							
Babinskirefl.							
Orbicul.Oris							
Glabellarefl.							
Unwillk. Zunge							
Beweg.: Lippe							
Wange							
Kopf							
Extrem.							
B. WEBSTER RATING SCALE							
Bradykin.d.Hände							
Rigidität							
Haltung							
Mitschw.d.ob.Extr.							
Gang							
Tremor							
Facies							
Seborrhoe							
Sprache							
Selbständigkeit							

Krankenakte Nr. ..... Name des Patienten:

C. DETAILLIERTE ANALYSE EINZELNER BEFUNDE

Datum							
I. Rigor							
Armfall							
Rigor im Schultergelenk							
Rigor im Ellbogengel.							
Rigor im Handgelenk							
Rigor in d.Nackenmusk.							
Beinpendelbewegung							
Zahnradphänomen							
II. Tremor							
Haltungstremor							
Ruhetremor							
Intensionstremor							
D. EXPERIMENTELLE PRÜFUNGEN							
Handschrift							
Steckversuch Gerade 3.							
(Anzahl/Zeit) 7.							
11.							
15.							
19.							
Quadrat Tr.							
Fe.							

Krankenakte Nr. ..... Name des Patienten: .....

Schriftprobe Datum .....

Alle meine Entchen
schwimmen auf dem See
Köpfchen in das Wasser
Schwänzchen in die Höh

LEBENSLAUF

Name:	Margot Gisela Fußmann-Hegewald geb. Hegewald
Geboren am:	3. September 1944 in Weilheim Oberbayern
Name der Eltern:	Dr. med. Konrad Hegewald und Maria Kratzer, geb. Heider
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbildung:	1950 - 1955 Volksschule in München 1955 - 1961 Oberrealschule in München 1961 - 1965 Realgymnasium in München
Studiengang:	Studium der Tiermedizin an der Universität München im Winterhalbjahr 1965/66, Studium der Zahnmedizin an der Universität München vom Sommerhalbjahr 1966 bis zum Winterhalbjahr 1971/72
Prüfungen:	20. 7. 1965 Abitur 25. 10. 1967 Naturwissenschaftliche Vorprüfung 14. 4. 1969 Zahnärztliche Vorprüfung 7. 12. 1971 Zahnärztliche Prüfung
Beruf:	Seit 1. 4. 1973 im Beruf tätig, zur Zeit als Assistentin in freier Praxis.